



Striatissporolide A Mitigates H₂O₂-induced HUVECs Injury by Targeting p53/p21/FoxO3a Pathway

Jingru JIANG, Yang WANG, Xiaoyan SHEN, Fenglian ZHANG, Dongmei LIU* & Jiwen SHENG *

Department of Pharmacy of Weifang Medical University,
Weifang 261053, China

SUMMARY. Striatissporolide A (SA), a butenolide derivative with a four-carbon 2(5H)/2(3H) furanone heterocyclic ring skeleton, could reduce H₂O₂-induced human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) apoptosis and possessed significant cytoprotective activity. The aim of this study was to investigate the molecular mechanisms involved in the cytoprotective action of SA. All assays were carried out using a H₂O₂-damaged HUVEC model. Cell morphology was observed under a light microscope. Superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) activities were respectively determined by ultraviolet-visible spectrophotometry. Mitochondrial membrane potential (MMP) was measured by JC-1 assay kit. The expression levels of the genes and proteins were detected by quantitative real-time reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-qPCR) and western blot assays, respectively. The results showed that SA treatment ameliorated the cell morphology, significantly increased SOD/GSH-Px activities and mitochondrial membrane potential in H₂O₂-damaged cells. Furthermore, SA enhanced the expression levels of nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), forkhead box O3a (FoxO3a), hemeoxygenase-1 (HO-1) genes, augmented the ratios of Bcl-2/Bax mRNA and proteins, dramatically diminished the expression levels of p53 and p21 genes and proteins, and raised the expression level of Nrf2 proteins. Current findings suggested that the cytoprotective effect of SA might be related with the activation and/or inhibition of the antioxidative and antiapoptotic pathways, including Nrf2/HO-1 and p53/p21/FoxO3a pathways. The p53/p21/FoxO3a pathway seemed to play a more important role in the cytoprotective activity of SA.

RESUMEN. El estriatisporólido A (SA), un derivado de butenólido con un esqueleto de anillo heterocíclico de furanona 2(5H)/2(3H) de cuatro carbonos, podría reducir la apoptosis de las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) inducida por H₂O₂ y poseería una actividad citoprotectora significativa. El objetivo de este estudio fue investigar los mecanismos moleculares implicados en la acción citoprotectora de SA. Todos los ensayos se llevaron a cabo utilizando un modelo HUVEC dañado con H₂O₂. La morfología celular se observó bajo un microscopio óptico. Las actividades de superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GSH-Px) se determinaron respectivamente por espectrofotometría ultravioleta-visible. El potencial de membrana mitocondrial (MMP) se midió mediante el kit de ensayo JC-1. Los niveles de expresión de los genes y las proteínas se detectaron por reacción cuantitativa en cadena de polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-qPCR) y ensayos de transferencia de Western, respectivamente. Los resultados mostraron que el tratamiento con SA mejoró la morfología celular, aumentó significativamente las actividades SOD/GSH-Px y el potencial de membrana mitocondrial en las células dañadas con H₂O₂. Además, SA mejoró los niveles de expresión del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), la caja forkhead O3a (FoxO3a), los genes de hemoxygenasa-1 (HO-1), aumentó las proporciones de ARNm y proteínas Bcl-2/Bax, disminuyó drásticamente los niveles de expresión de los genes y proteínas p53 y p21, y aumentó el nivel de expresión de las proteínas Nrf2. Los hallazgos actuales sugieren que el efecto citoprotector de SA podría estar relacionado con la activación y/o inhibición de las vías antioxidantes y antiapoptóticas, incluidas las vías Nrf2/O-1 y p53/p21/ FoxO3a. La vía p53/p21/FoxO3a parecía jugar un papel más importante en la actividad citoprotectora de SA.

KEY WORDS: apoptosis, butenolide, mitochondrial membrane potential, p53/p21/FoxO3a signaling pathway, striatissporolide A.

* Authors to whom correspondence should be addressed. *E-mails:* ldmwfm@163.com (D. Liu), sjwchy@wfm.edu.cn (J. Sheng).